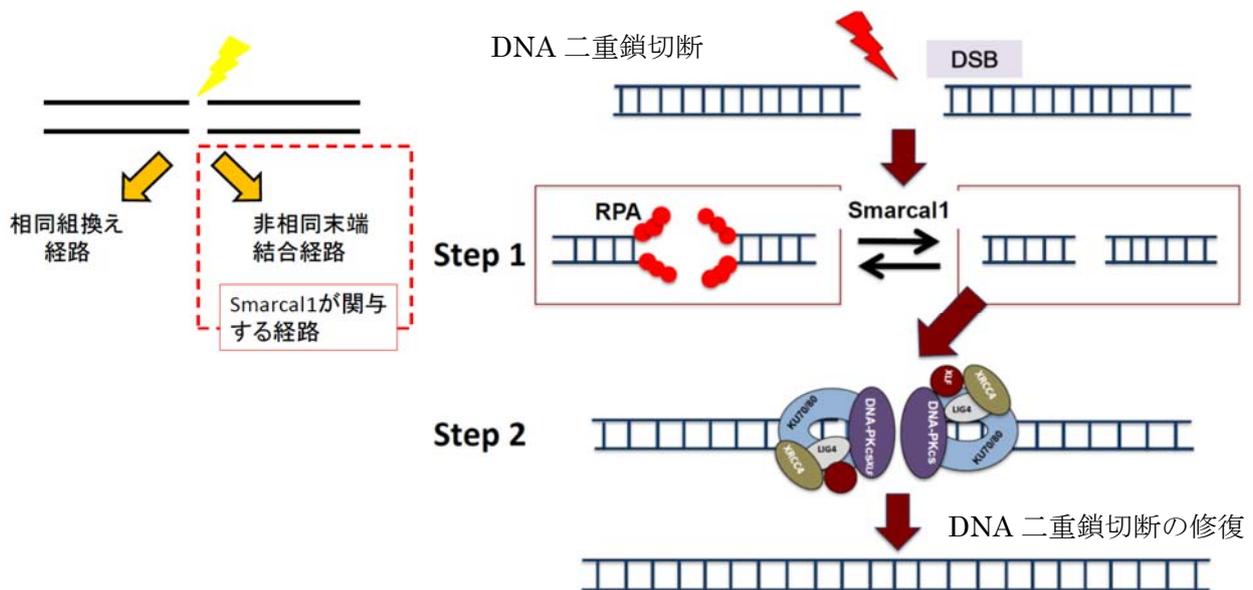


英国科学誌『Nucleic Acids Research』誌掲載
 シムケ免疫不全・骨形成不全症の原因遺伝子 *SMARCAL1* は、
 DNA 二重鎖切断損傷からゲノムを守る

概要

京都大学大学院医学研究科の Islam Shamima Keka 氏 (博士課程学生)、笹沼 博之 准教授、武田俊一教授、広島大学理学部の 山本 卓 教授、国立医薬品食品衛生研究所の 本間 正充 部長らは、Schimke (シムケ) 免疫不全・骨形成不全症 (以下、シムケ症と略す) の原因遺伝子、*SMARCAL1* の機能解析を行い、二重鎖 DNA 切断を修復する DNA 非相同末端結合経路*1 に重要な機能を持っていることを見つけました。二重鎖 DNA 切断は、放射線治療などの抗がん治療の機序であるだけでなく、抗体遺伝子*2 がリンパ細胞で作られるときに生じます。我々の発見は、シムケ症の免疫不全の原因を解明しました。

この研究成果は、現地時間 2015 年 6 月 18 日付けにて英国科学誌『Nucleic Acids Research』誌 (インパクトファクター: 8.8) に掲載されました。



図の説明 左図に示したように、二重鎖 DNA の切断は、2つの経路 (相同 DNA 組換え*3 と DNA 非相同末端結合経路*1) によって修復されます。今回我々のグループでは Smarcal1 蛋白質が非相同末端経路に重要な機能を担っていることを明らかにしました。右図に示したように、二重鎖切断の末端は開いたり (Step1、左側) 閉じたり (Step1、右側) しています。我々が解明したことは、Smarcal1 が、二重鎖 DNA 切断の末端を閉じた形状に戻し、非相同末端結合*1 に必要な修復蛋白質群の結合を促進し、二重鎖 DNA 切断の修復 (切断の再結合) を促進することです。

1. 背景

シムケ症は、1971 年に Schimke らにより最初に報告された常染色体性劣性遺伝性多臓器障害です。その臨床症状は、T リンパ細胞欠損を示す免疫不全ほか、多岐にわたります。2002 年に *SMARCAL1* 遺伝子がシムケ症の原因遺伝子である解明されました。シムケ症の患者さんから樹立した細胞は作られていましたが、その細胞の性質が *SMARCAL1* 遺伝子の欠損によるものか、あるいは他の遺伝的違いによるものが不明でした。そして *SMARCAL1* タンパク分子の機能解析からは、なぜシムケ症が T リンパ細胞の欠損を示すかも不明でした。

2. 研究手法・成果

我々のグループでは、Smarcal1 蛋白質の機能解析を行う目的で、ヒト細胞を使い TALEN ゲノム編集技術^{*4}により *SMARCAL1* 変異細胞を樹立しました。この変異細胞がもとの親株の細胞と異なるのは、*SMARCAL1* 遺伝子に変異があるか無いかのみであり、他の遺伝的違いは一切ありません。この人工的に作製した変異細胞を解析して得た 主な成果を以下に列挙します：

1. Smarcal1 蛋白質は、非相同末端結合経路^{*1}による重要である。
2. Smarcal1 蛋白質は、抗がん剤の一種であるエトポシド^{*5} (TopII 阻害剤) や放射線治療が作る染色体 DNA 二重鎖切断を修復するのに重要である。
3. *SMARCAL1* 遺伝子欠損による非相同末端経路異常がシムケ症の免疫不全を引き起こす原因になる

3. 波及効果

SMARCAL1 に似た遺伝子はまだまだたくさん存在し、その一部では発癌との関連が分かっています。Smarcal1 蛋白質が染色体 DNA に生じた二重鎖切断の修復をすることを解明した本研究は、Smarcal1 蛋白質の機能低下が発がんを促進する可能性を示唆しています。今後様々な癌細胞における Smarcal1 蛋白質の挙動を解析する研究が盛んになっていきます。

各患者さんの抗がん治療の選択は、今のところ経験的に決められています。ところが、放射線やエトポシドは、正常組織にも二重鎖切断を作り、副作用の原因になります。抗がん治療がなぜ特定の悪性腫瘍に効いて他の悪性腫瘍に効かないかは、その分子メカニズムが不明のままです。本研究により、各患者さんの悪性腫瘍において Smarcal1 蛋白質の機能を調べることにより、治療効果や副作用をより正確に予測することが可能になります。

シムケ症候群の中で *SMARCAL1* 遺伝子変異が検出されるのは約半数であり、まだ原因遺伝子が存在します。極めて複雑なシムケ症候群の臨床症状の原因を明らかにしていくためには、さらなる原因遺伝子の同定は当然のことながら、本研究を端緒とした多機能分子 Smarcal1 蛋白質の地道な研究が必要であると考えています。

4. 今後の予定

SMARCAL1 遺伝子変異細胞は、非相同末端経路のみならず、相同組換え経路^{*5}にも関与していることがその後の我々の研究で明らかになっています。今後は相同組換え経路における Smarcal1 蛋白質の機能に着目して解析を進めて行こうと考えています。また *SMARCAL1* 遺伝子や *SMARCAL1* 遺伝子に似た遺伝子群がゲノム中に数多く存在することが分かっており、これらの中には染色体不安定性を伴う癌発生にも関与することが明らかになりつつあります。本研究で得られた知見によりシムケ症候群の治療法の開発に貢献する可能性が考えられます。

<論文タイトルと著者>

論文タイトル

”Smarcal1 Promotes Double-Strand-Break Repair by Nonhomologous End-Joining”

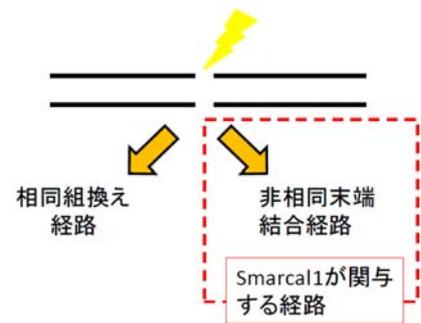
著者名

Islam Shamima Keka¹, Mohiuddin¹, Md Maminur Rahman¹, 前出有子, 佐久間哲史、本間正充、山本卓、武田俊一、笹沼博之

<用語解説>

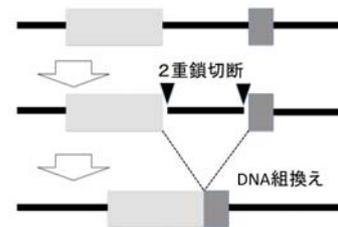
非相同末端結合経路^{*1}、相同組換え経路^{*3}

二重鎖 DNA 切断を修復する経路は、相同組換え経路と非相同末端結合経路の二経路があります。非相同末端結合では、切断末端がそのまま再結合する反応です。



抗体遺伝子^{*2}

京大出身の利根川 進 博士は、抗体遺伝子がリンパ前駆細胞において DNA 組換えを起こすことを発見し、ノーベル医学生理学賞を受賞しました。この DNA 組換えは、V(D)J 組換えと呼ばれています。V(D)J 組換えが正常に起こることは、B リンパ細胞の生成のみならず、T リンパ細胞の生成でより重要です (T リンパ細胞の生成は子供の時までしか起こらないから)。この組換えでは、右図のように、まず二重鎖 DNA 切断が抗体遺伝子でおこり、次に非相同末端結合の助けを借りて、組換え反応を完了します。我々が創った *SMARCAL1* 変異細胞では V(D)J 組換えの効率が低下していました。シムケ症において V(D)J 組換え低下の結果、免疫不全 (とくに T リンパ細胞) が生じています。



ゲノム編集技術^{*4}

数年前まで高等真核生物のゲノムを改変する事は非常に難しいことでした。近年開発された、TALEN や CRISPR 技術により現在では比較的容易にゲノム染色体の配列を改変する事ができるようになっています。この技術を用いることで、ヒト細胞を用いた研究が加速すると考えられています。

エトポシド^{*5}

エトポシドは、トポイソメラーゼ II 型阻害剤で臨床に広く使われる抗がん治療薬である。ただエトポシドは、激しい副作用を伴うので、使う前に効くか、あまり効かないのかを予め知ることが望ましい。本研究の成果は、この予知に役立つ。